

⑫ 公開特許公報(A)

平2-218654

⑬ Int. Cl.⁵C 07 C 233/53
A 61 K 31/195
31/44

識別記号

ADY

庁内整理番号

8519-4H
7330-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)8月31日

※

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全26頁)

⑮ 発明の名称 安息香酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを含有する薬剤

⑯ 特 願 昭63-256668

⑰ 出 願 昭63(1988)10月12日

⑱ 発 明 者 福 島 大 吉 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

⑲ 発 明 者 奥 山 繁 廣 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

⑳ 発 明 者 宮 本 積 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉑ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地

㉒ 代 理 人 弁理士 大家 邦久
最終頁に続く

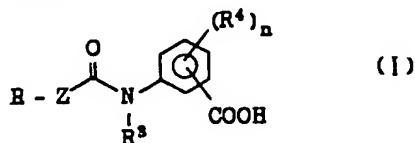
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

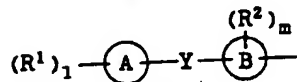
安息香酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを含有する薬剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

1) 一般式



〔式中、Rは一般式

〔式中、R¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

1は1～5の整数を表わし、

Aは員数が4～10である炭素環またはヘテロ環を表わし、

Yは一般式

-O-A₈K-O--A₈K-O- または-A₈K-(各式中、A₈Kは炭素数1～8のアルキレン基を表わす。)

で示される基を表わし、

Bは員数が4～7である単環の炭素環またはヘテロ環を表わし、

R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基または炭素数2～5のアルカノイル基を表わし、

mは1～4の整数を表わす。)

で示される基を表わし、

Zは単結合、炭素数1～6のアルキレン基または炭素数2～6のアルケニレン基を表わし、

R³は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を表わし、

R⁴は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基またはニトロ基を表わし、

nは1~4の整数を表わす。]

で示される安息香酸誘導体またはその非毒性塩。

2) AおよびBがベンゼン環である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) Zが単結合である特許請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

4) YがA₁K(炭素数1~8のアルキレン基を表わす。)である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。

5) 2-[4-(6-フェニルヘキシル)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブチル)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブチル)ベンゾイル

2-[2-[2-(4-ペンチルフェノキシ)エトキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(4-ヒポブチル-2-クロロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]-5-アセチルベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(3-フェノキシプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]-5-メトキシベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]-5-クロロベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

アミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(5-フェニルペンチル)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、または

2-[3-(4-フェニルブチル)ベンゾイルアミノ]-4-クロロ安息香酸

である特許請求の範囲第1項または第4項記載の化合物。

6) YがO-A₁K-OまたはA₁K-O(式中A₁Kは、炭素数1~8のアルキレン基を表わす。)である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。

7) 2-[3-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタルオキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸、

2-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ]-2,3-ジメチルベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、または

2-[4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、である特許請求の範囲第1項または第6項記載の化合物。

8) Zが炭素数1~6のアルキレン基または炭素数2~6のアルケニレン基である特許請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

9) YがA₂K(炭素数1~8のアルキレン基を表わす。)である特許請求の範囲第1項、第2項または第8項記載の化合物。

10) 2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(2-フェニルエチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(3-フェニルプロピル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[4-(4-クロロフェニル)ブチル]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[4-(3-クロロフェニル)ブチル]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[4-(2-クロロフェニル)ブチル]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

3-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

4-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-3-クロロ安息香酸、

2-[4-(5-フェニルペンチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-3-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-3,5-ジクロロ安息香酸、

2-[4-(6-フェニルヘキシル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

2-[3-(5-フェニルペンチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

3-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸、

4-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、

3-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸、

2-[N-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイル]-N-メチルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[N-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイル]-N-ベンジルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]プロピオニルアミノ]安息香酸、または

2-[3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]プロピオニルアミノ]-5-クロロ安息香酸

である特許請求の範囲第1項または第9項記載の化合物。

11) Yが、O-A₂K-OまたはA₂K-O(式中、

A₈Kは炭素数1~8のアルキレン基を表わす。)である特許請求の範囲第1項、第2項または第8項記載の化合物。

12) 2-[4-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[2-(4-ペンチルフェノキシ)エトキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸、

2-[3-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸、

2-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ]シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸、

2-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ]シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸、

2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸、または

2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸

である特許請求の範囲第1項または第11項記載の化合物。

13) Aがベンゼン環以外の炭素環またはヘテロ環であり、Bがベンゼン環以外の単環の炭素環またはヘテロ環である特許請求の範囲第1項記

2-[2-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(5-フェニルペンチルオキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-(5-フェニルペンチルオキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[2-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

2-[2-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

2-[4-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸、

2-[4-(4-フェニルブトキシ)- α -メチルシンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[3-(2-フェニルエトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

載の化合物。

14) 2-[4-(4-シクロヘキシルブトキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸、

2-[4-[2-(2-チエニル)エトキシ]シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸、

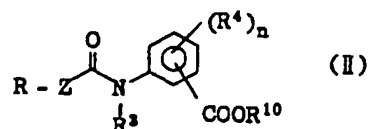
2-[4-(2-キノリルメトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、

2-[4-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸、または

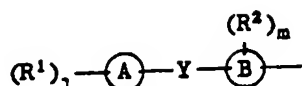
2-[4-[3-(2-フリル)プロポキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸

である特許請求の範囲第1項または第13項記載の化合物。

15) 一般式



[式中、Rは一般式

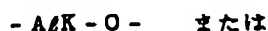


[式中、R¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

1は1～5の整数を表わし、

Aは員数が4～10である炭素環またはヘテロ環を表わし、

Yは一般式



(各式中、A δ Kは炭素数1～8のアルキレン基を表わす。)

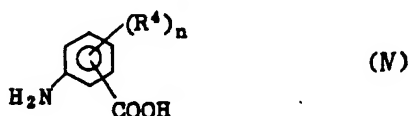
で示される基を表わし、

Bは員数が4～7である単環の炭素環またはヘテロ環を表わし、

R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、

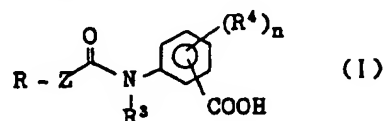
す。]

で示されるカルボン酸と一般式



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

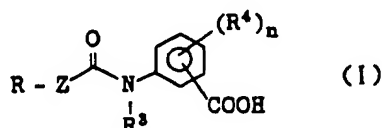
で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される安息香酸誘導体の製造方法。

16) 一般式



トリフルオロメチル基、または炭素数2～5のアルカノイル基、を表わし、

mは1～4の整数を表わす。]

で示される基を表わし、

Zは単結合、炭素数1～6のアルキレン基または炭素数2～6のアルケニレン基を表わし、

R³は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を表わし、

R⁴は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基またはニトロ基を表わし、

nは整数1～4の整数を表わし、

R¹⁰は炭素数1～4のアルキル基を表わす。]

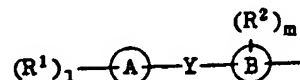
で示される化合物をカルボン酸に変換する反応に付するか、または

一般式



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

[式中、Rは一般式

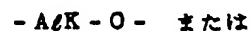


[式中、R¹は 水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

1は、1～5の整数を表わし、

Aは、員数が4～10である炭素環またはヘテロ環を表わし、

Yは一般式



(各式中、A δ Kは炭素数1～8のアルキレン基を表わす。)

で示される基を表わし、

Bは員数が4～7である単環の炭素環またはヘテロ環を表わし、

R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、

トリフルオロメチル基、または炭素数2～5のアルカノイル基を表わし、

mは1～4の整数を表わす。]

で示される基を表わし、

Zは単結合、炭素数1～6のアルキレン基または炭素数2～6のアルケニレン基を表わし、

R³は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を表わし、

R⁴は 水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基またはニトロ基を表わし、

nは整数1～4の整数を表わす。]

2字で示される安息香酸誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する薬剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、逆転写酵素阻害活性を有する新規な化合物に関する。

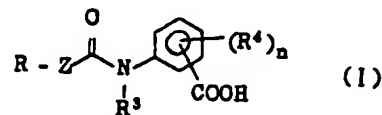
れと大きく異なる。レトロウイルスは宿主細胞表面上に存在するウイルスリセプターにより捕捉され細胞内へ取り込まれると、1本鎖RNAのウィルスゲノムは逆転写酵素により2本鎖DNAに転写される。このDNAは宿主細胞の染色体DNAに取り込まれ、そのまま宿主細胞のDNAの一部として分裂増殖をくり返す。増殖したレトロウイルスは宿主細胞をガン化させるかまたは破壊し死滅させる。

レトロウイルスはニワトリ、マウス、サルなどの多くの哺乳動物やニワトリなどの白血病、リンパ腫、肉腫などの原因として研究がなされてきた。

最近、ヒトに感染するレトロウイルスが相ついで発見され疾患との関連が確認されている。例えば、成人T細胞白血病(ATL)を引き起こすヒトTリンパ球腫瘍性ウイルス(HTLV)や後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすリンパ腺症関連ウイルス(LAV)、エイズ関連レトロウイルス(ARV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)が見い出されている。とりわけ、AIDSは世界的流行と感染者の約半数が死に至るといって大いに恐れられてい

さらに詳しくは、本発明は

- 1) 逆転写酵素阻害活性を有する下記一般式で表わされる新規な安息香酸誘導体



〔式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。〕、

- 2) それらの製造方法および
- 3) それらを有効成分として含有する逆転写酵素阻害剤に関する。

発明の背景

レトロウイルス(retrovirus)は遺伝子としてのデオキシリボ核酸(DNA)の代わりにリボ核酸(RNA)をもち、またDNAポリメラーゼの代わりに逆転写酵素を有するウイルスである。レトロウイルスはオンコウイルス亜科、レンチウイルス亜科及びスプーマウイルス亜科に分類される。

レトロウイルスの増殖は、一般のウイルスのそ

る。LAV等のレトロウイルスはヘルパーT細胞を宿主細胞に選び、この細胞内へ侵入、増殖し、やがてはヘルパーT細胞を破壊する。ヘルパーT細胞の欠損により免疫機能が極端に低下した患者は日和見感染、カポシ肉腫等を併発し死に至る。

従来の技術

以上のような背景のもとに、レトロウイルス感染症に対する治療剤の開発がさかんに行なわれている。レトロウイルスの感染及び増殖メカニズムを考慮すると、理論上いくつかの阻害可能なステップが考えられる。なかでも現在さかんに研究されているのが逆転写酵素の特異的な阻害剤である。逆転写酵素はレトロウイルスと少数の他のウイルスのみが持っていて、哺乳動物の代謝には全く関係がないので、ウイルスの増殖を阻害する最も有望なターゲットである。逆転写酵素の阻害剤はその阻害形式から以下の3種に分類される。

- (1) 鋳型を阻害する核酸のアナログ、
- (2) 金属酵素すべてに有効なフェノール類、及び

(3) 酵素タンパク又は活性中心をブロックする多価アニオン類。

すでにアメリカ合衆国で認可された3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)は(1)に分類される。これらは核酸の類似体であるため生体内でデオキシチミジンモノホスフェート(dTMP)の二リン酸化を阻害し、デオキシチミジントリホスフェート(dTTP)の生成を低下させ、このためdTTPプールが減少し長期投与は重い骨髄障害を引き起こすことが判明している〔細胞工学Vol. 7 S 78-90(1988)〕、(2)としてはサキ・ウマイシンA〔特開昭62-178516号明細書参照のこと〕が挙げられる。また(3)としてはデキストラン硫酸、スラミンなどが挙げられる。

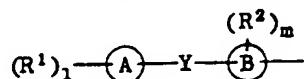
目的

本発明の目的は新規な逆転写酵素阻害剤を見出すことにある。

目的を達成するための手段

本発明者らは、従来の逆転写酵素阻害剤とはまったく異なった化学構造を有する化合物群について

〔式中、Rは一般式

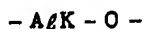


〔式中、R¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

1は1～5の整数を表わし、

Aは員数が4～10である炭素環またはヘテロ環を表わし、

Yは一般式



または



(各式中、AℓKは炭素数1～8のアルキレン基を表わす。)

で示される基を表わし、

Bは員数が4～7である単環の炭素環またはヘテロ環を表わし、

R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリ

とその逆転写酵素阻害活性をスクリーニングしたところ、そのうちのいくつかの化合物群が有効であることを見出し本発明を完成した。

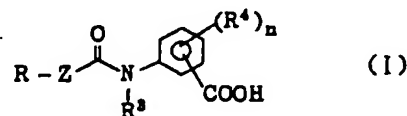
従来技術との比較

本発明化合物は従来の逆転写酵素阻害剤からは全く予測されない化学構造を有している。

ところで本発明化合物にはホスホリパーゼ阻害剤として既知の化合物群が含まれている。一方、特開昭62-190130号明細書ではホスホリパーゼ阻害剤がエイズの処置剤となりうることが示唆されている。この可能性はエイズウイルスの増殖促進作用にプロスタグランジンE₂またはD₂が関与しているので、プロスタグランジンの合成を阻害することによってエイズウイルスの増殖が抑えられるであろうとの理論を基礎としている。

発明の開示

本発明は一般式



フルオロメチル基、または炭素数2～5のアルカノイル基、を表わし、

mは1～4の整数を表わす。]

で示される基を表わし、

Zは単結合、炭素数1～6のアルキレン基または炭素数2～6のアルケニレン基を表わし、

R³は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を表わし、

R⁴は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基またはニトロ基を表わし、

nは1～4の整数を表わす。]

で示される安息香酸誘導体およびその非毒性塩、

2) それらの製造方法および

3) それらを有効成分として含有する逆転写酵素阻害剤に関する。

一般式(I)中、R¹が表わす炭素数1～8のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、

ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基およびこれらの異性体を意味し、 R^1 が表わす炭素数1～8のアルコキシ基とは上記アルキル基に相当する鎖を有するものを意味する。

一般式(I)中、 R^1 、 R^2 および R^4 が表わすハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

一般式(I)のY中のA/Kが表わす炭素数1～8のアルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、およびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^2 、 R^3 および R^4 が表わす炭素数1～4のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基およびこれらの異性体を意味し、 R^2 および R^4 が表わす炭素数1～4のアルキル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびこれらの異性体を意味する。

これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

一般式(I)中、Bが表わす員数4～7である単環の炭素環とは、一部または全部が飽和していてもよいものをいう。

これらの環としては、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

一般式(I)中、Bが表わす員数4～7である単環の複素環とは、一部または全部が飽和していても

一般式(I)中、 R^2 が表わす炭素数2～5のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、Zが表わす炭素数1～6のアルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を表わし、Zが表わす炭素数2～6のアルケニレン基とは、上記の基のうちメチレン基を除く基に二重結合が入ったものを意味する。

一般式(I)中、Aが表わす員数が4～10である炭素環とは、一部または全部が飽和していてもよい単環または二環のものをいう。

これらの環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン環および、これらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

一般式(I)中、Aが表わす員数が4～10であるヘテロ環とは、一部または全部が飽和していてもよい単環または二環のものをいう。

よいものをいう。

これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

塩

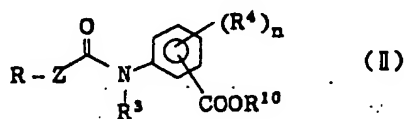
一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、ア

ルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

本発明化合物の製造方法

一般式(I)で示される本発明化合物は、

(I) 一般式



〔式中、 R^{10} は炭素数1～6のアルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。〕
で示されるエステルをカルボン酸に変換する反応（ケン化反応）に付すか、または

(B) 酸ハライドを用いる方法、

(C) DCC等の縮合剤を用いる方法
等が挙げられる。

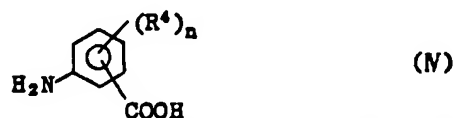
これらの方法を具体的に説明すると、(A) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式(III)で示されるカルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、チオニルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド、オキサリルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0℃～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物と一般式(IV)で示されるアミンを不活性有機溶媒（上記と同じ）中、0℃～40℃で反応させることにより行なわれる。

(B) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式(III)で示されるカルボン酸を不活性有機溶媒（上記と同じ）中、または無溶媒で、酸ハライド（上記

(II) 一般式



〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕
で示されるカルボン酸と一般式



〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕
で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

エステルをカルボン酸に変換する反応（ケン化反応）は公知であり、例えば

(1) 水と混和しうる有機溶媒（THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等）中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて-10℃～100℃の温度で行なわれる。

酸とアミンを反応させアミド結合を形成させる反応は公知であり、例えば、

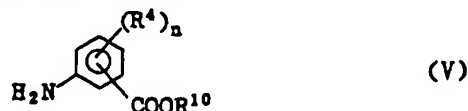
(A) 混合酸無水物を用いる方法、

と同じ。）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（上記と同じ）の存在下、もしくは非存在下、一般式(IV)で示されるアミンと不活性有機溶媒（上記と同じ）中、0℃～40℃で反応させることにより行なわれる。

(C) DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）等の縮合剤を用いる方法は、例えば一般式(III)で示されるカルボン酸と一般式(IV)で示されるアミンを、不活性有機溶媒（上記と同じ）中、または無溶媒で三級アミン（上記と同じ）の存在下もしくは非存在下、DCCを用いて、0℃～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(A)、(B)および(C)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが好ましい。

一般式(III)で示される化合物は、一般式(III)で示される化合物と一般式



〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕

で示される化合物をアミド化反応に付し、必要により R^3 を導入することにより製造される。

アミド化反応は前述した方法と同様の操作により行なわれる。

R^3 を導入する方法は公知であり、例えば、極性有機溶媒（エチル エーテル、THF 等）中、アミド（DMF、HMPA 等）の存在下または非存在下、塩基（水素化ナトリウム等）の存在下、 $R^3 X$ （式中、 X はハロゲン原子を表わす。）を用いて 0℃ から還流温度で行なわれる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

出発物質

本発明における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

本発明化合物の薬理活性

一般式(I)で示される本発明化合物は、前述したように逆転写酵素阻害活性を有し、例えば実験室の実験では次に示されるような結果を得た。

逆転写酵素阻害活性（イン ビトロ）

本発明化合物は後述する実験系において、次表 I に示される活性を示した。

表 I

化合物の 実施例 番号	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
1(13)	2.2
1(15)	2.1
1(20)	2.0
1	3.2
1(1)	4.2
1(2)	10
1(27)	1.7
1(30)	2.7
1(39)	0.7
	6.5
1(28)	3.7
1(29)	1.9
1(53)	1.4
1(77)	3.9

逆転写酵素阻害活性（インビトロ）は、以下の実験系により求めた。

本実験はマウスモロニー白血病ウイルスの逆転写酵素（ベセスダ・リサーチ・ラボラトリー社製造。以下 MMLV と略記する。）を用いて G. Edwin らの方法に準じて行なった（J. Virology 29 519-522 (1979) 参照）。

すなわち、下表 II に示すインキュベーションメディウムから (3H) TTP 及び酵素を除いたメディウムを平底マイクロタイタープレートに 25 μ l/well ずつ分注した後、氷冷下本発明化合物溶液（エタノール又はジメチルスルホキシドとエタノールの混合液によって所定の濃度に希釈した。）1 μ l を各 well に加えた。混合液を 37℃ で 5 分間ブレインキュベートしたのち、(3H) TTP 及び酵素を含むインキュベーションメディウム 25 μ l/well を加え、37℃ で 1 時間インキュベーションした。反応混合液に 10% トリフルオロ酢酸 150 μ l/well を加え、かくはん後 30 分間氷冷した。内容物をガラスフィルター上に移し、フィルターを乾燥し

た後、フィルター中のトリチウムの放射活性を測定した。本発明化合物群と対照群のそれぞれの放射活性より、阻害率を算出した。

表 II インキュベーションメディアウム

	MLIV
トリス塩酸緩衝液	50mM (pH7.5)
KCl	75mM
MgCl ₂	3mM
ジチオスレイトール	10mM
牛血清アルブミン	100μg/ml
銅型	10μg/ml
[ポリ(TA)-プライマー(dT) ₁₂₋₁₈] (ファルマシア社製)	
基質	10μM
[チミジントリホスフェート(TTP) (宝酒造製)]	
[³ H]TTP (アマーシャム社製)	0.1μCi/well
酵素	0.2U/well

毒性

一方、本発明化合物の毒性は、非常に低いもので

もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤（乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）と混合して用いられる。

これらの組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グルコン酸カ

あり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

医薬品への適用

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、逆転写酵素を阻害することで、レトロウイルスの代謝、増殖を抑えるため、レトロウイルス感染症の予防および/または治療に有用である。

本発明化合物は、*in vitro*系における実験結果でも明らかのように逆転写酵素阻害活性を有するため、レトロウイルス感染症の予防および/または治療に有用であることが期待される。

本発明化合物を前記の目的で用いるには、通常全身的または局所的に、または経口でまたは非経口で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人あたり、1回に1mg〜500mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回に1mg/100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）される。

ルシウム等）、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）や安定化剤（ラクトース等）を含有していてもよい。

錠剤または丸剤は、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スフタレート等）のフィルムで被膜してもよい。

カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。

このような液体組成物は、一般的に用いられる不活性な希釈剤（精製水、エタノール等）を含む。

これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不

活性な希釈剤以外に安定剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許第 2,868,691 号、同 3,095,355 号明細書記載の方法を用いることができる。

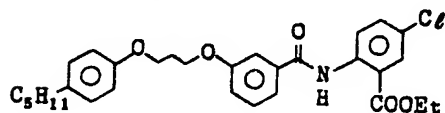
非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。

このような注射剤においては、ひとつまたはひとつ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な水性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水性の希釈剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート 80（登録商標）等）と混合して用いられる。

これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ラクトース等）、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）のような補助剤を含有していてもよい。

参考例 1

2-[3-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸エチルエステル合成



3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ安息香酸 (140mg) に過剰のオキサリルクロライドを加え、室温下 30 分間かくはんした。反応液を減圧濃縮したのち、 CH_2Cl_2 (4ml)、5-クロロアントラニル酸エチルエステル (82mg) およびトリエチルアミン (100μl) を加え、一夜かくはんした。反応液に EtOAc を加え、1N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc:ヘキサン=1:4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (78mg) を得た。

これらは、通常、伊過（バクテリア保留フィルター等）、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水、または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、塗布剤のような外用剤、直腸内投与のための坐剤、膈内投与のためのペッサリー等が含まれる。

参考例および実施例

以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

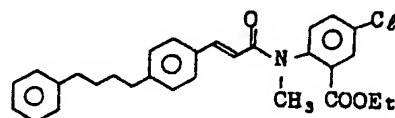
クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または、展開溶媒を示し、割合は、体積比を表わす。

TLC: Rf 0.39 (EtOAc:ヘキサン=1:4);

MS: m/z 523, 477, 434, 420, 324.

参考例 2

2-[N-[4-(4-フェニルブチル)シナモイル]-N-メチルアミノ]-5-クロロ安息香酸エチルエステル合成



水素化ナトリウム (30mg) を THF-DMF (5ml; 3ml) の混合液に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、室温で 2-[4-(4-フェニルブチル)シナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸エチルエステル (300mg; 参考例 1 と同様の操作により合成した。) の THF (3ml) 溶液を加え、かくはんした。反応混合物にヨウ化メチル (61μl) を加えたのち、室温で 3 時間かくはんした。反応混合物を 1N 塩酸に注ぎ、EtOAc で抽出した。抽出液を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc:

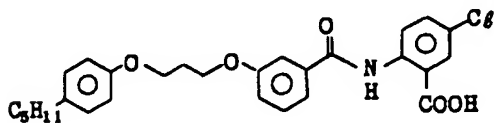
ヘキサン=2:3)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(250mg)を得た。

TLC: R_f 0.09 (EtOAc:ヘキサン=1:4);

MS: m/z 475, 430, 402, 263, 213.

実施例 1

2-[3-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸の合成



参考例1で合成した化合物(78mg)、エタノール(4ml)、THF(2ml)および2N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)の混合物を室温で一夜かくはんした。反応液を酸性に調整したのち、EtOAcで抽出し、抽出液を水洗したのち、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をエタノールより再結晶により精製し、下記物性値を有する標題化合物(65mg)を得た。

TLC: R_f 0.46 (CHCl₃:CH₃OH=4:1);

mp: 155-157°C.

実施例 1(1)-180

参考例1または2および実施例1と同様の操作により次表Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、ⅥおよびⅦで示される化合物を得た。

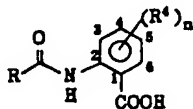


表 Ⅲ

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
1 (1)		5-C ₆ H ₄ -	2-[4-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.62 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	180-183°C
1 (2)		5-C ₆ H ₄ -	2-[2-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)プロポキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.87 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	153-156°C
1 (3)		5-C ₆ H ₄ -	2-[2-[2-(4-ペンチルフェノキシ)エトキシ]ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.45 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	481, 463, 420, 318, 300, 291, 273, 190

表 Ⅱ (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
1 (4)		5 - Cl -	2-[2-[3-(2,4,6-トリメ チルフェノキシ)プロポキシ]ベン ゾイルアミノ]-5-クロロ安息香 酸	R _f 0.78 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	178-179℃
1 (5)		5 - Cl -	2-[2-[3-(4-tert-ブチル -クロロフェノキシ)プロポキシ] ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安 息香酸	R _f 0.74 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	183-184℃
1 (6)		5 - Cl -	2-[2-[3-(4-ペンチル フェノキシ)プロポキシ]-5- アセチルベンゾイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.25 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9:1)	124-125℃

表 Ⅲ (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
1 (7)		5 - Cl -	2-[2-(3-フェノキシプロ ポキシ)ベンゾイルアミノ]-5 -クロロ安息香酸	R _f 0.50 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9:1)	88-90℃
1 (8)		5 - Cl -	2-[2-[3-(4-ペンチル フェノキシ)プロポキシ]-5- メトキシベンゾイルアミノ]-5 -クロロ安息香酸	R _f 0.48 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH = 9:1)	112-113℃
1 (9)		5 - Cl -	2-[2-[3-(4-ペンチル フェノキシ)プロポキシ]-5- クロロベンゾイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.70 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH = 85:15)	136-137℃

表 III (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
100		4-NO ₂ -	2-[2-[3-(4-ペンチル フェノキシ)プロポキシ]ベンゾ イルアミノ]-4-ニトロ安息 香酸	R _f 0.19 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9:1)	160-161°C
101		5-Cl-	2-[4-[1-(4-イソブチ ルフェニル)エトキシ]-2,3-ジ メチルベンゾイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.50 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	160-162°C
102		5-Cl-	2-[4-(6-フェニルヘキシ ル)ベンゾイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.40 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	201-202°C

表 III (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
103		5-Cl-	2-[4-(4-フェニルブチル) ベンゾイルアミノ]-5-クロロ 安息香酸	R _f 0.38 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	216-217°C
104		5-Cl-	2-[2-(4-フェニルブチル ベンゾイルアミノ)-5-クロロ 安息香酸	R _f 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH = 9:1)	142-143°C
105		5-Cl-	2-[3-(4-フェニルブチル) ベンゾイルアミノ]-5-クロロ 安息香酸	R _f 0.20 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH = 4:1)	164-166°C
106		5-Cl-	2-[3-(5-フェニルペンチ ル)ベンゾイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.21 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH = 9:1)	151-153°C

表 II (続き)

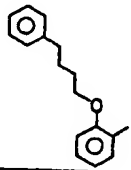
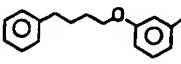
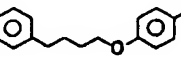
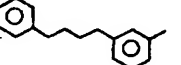
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
107		5-Cl-	2-[2-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.20 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	136-138℃
108		5-Cl-	2-[3-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.20 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	176-178℃
109		5-Cl-	2-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.26 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	195-196℃
100		4-Cl-	2-[3-(4-フェニルブチル)ベンゾイルアミノ]-4-クロロ安息香酸	R _f 0.29 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	179-180℃

表 III (続き)

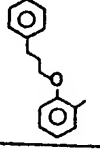
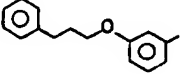
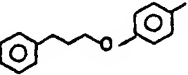
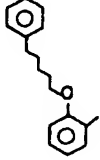
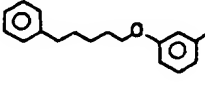
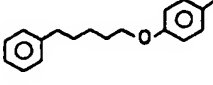
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
101		5-Cl-	2-[2-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.50 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	154-155℃
102		5-Cl-	2-[3-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.33 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	200-201℃
103		5-Cl-	2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.37 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	233-235℃
104		5-Cl-	2-[2-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.45 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	149-150℃

表 III (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
109		5-Cl-	2-[3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _F 0.38 (CH ₂ Cl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	184-186℃
109		5-Cl-	2-[4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _F 0.40 (CH ₂ Cl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	208-210℃

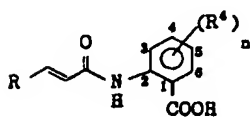


表 IV

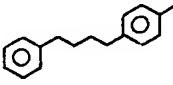
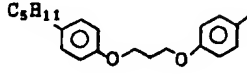
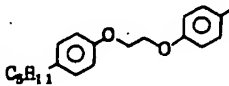
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
107		5-Cl-	2-[4-(4-フェニルブチル)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _F 0.53 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	204-205℃
108		5-Cl-	2-[4-[3-(4-ペンチルフェノキシ)プロポキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _F 0.25 (CH ₂ Cl ₃ :CH ₃ OH =95:5)	m/z 521, 503, 460 368, 351, 340
108		5-Cl-	2-[4-[2-(4-ペンチルフェノキシ)エトキシ]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _F 0.40 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	m/z 507, 489, 446, 432, 337, 326, 301, 299, 242, 216

表 N (続き)

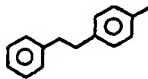
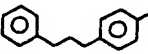

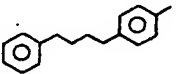
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
100		5-Cl-	2-[4-(2-フェニルエチル) シンナモイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.26 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	228-229°C
101		5-Cl-	2-[4-(3-フェニルプロピ ル)シンナモイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.24 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	169-171°C
102		5-Cl-	2-[4-(5-フェニルペンテ ル)シンナモイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.42 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	148-150°C
103		4-Cl-	2-[4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.35 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	195-195°C

表 N (続き)

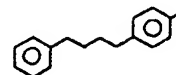
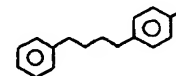
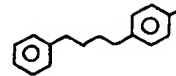
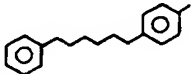
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
104		5-CH ₃ -	2-[4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-5-メチ ル安息香酸	R _f 0.57 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	210-211°C
105		3-Cl-	2-[4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-3-クロ ロ安息香酸	R _f 0.30 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	195-197°C
106		3,5-diCl-	2-[4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-3,5-ジ クロロ安息香酸	R _f 0.32 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	m/z 449, 421, 358 344, 330, 263
107		5-Cl-	2-[4-(6-フェニルヘキシ ル)シンナモイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.44 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	189-190°C

表 N (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MR
108		5-Cl-	2-[2-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.18 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	193-195℃
109		5-Cl-	2-[3-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.22 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	134-136℃
140		4-Cl-	2-[3-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-4-クロ ロ安息香酸	R _f 0.18 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	197-198℃
140		5-Cl	2-[4-(4-フェニルブトキ シ)シンナモイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.18 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	213-214℃

表 N (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
142		5-Cl-	2-[3-(5-フェニルペンチル) シンナモイルアミノ]-5-クロ ロ安息香酸	R _f 0.15 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	144-145℃
143		5-Cl-	2-[2-(4-フェニルブチル)シン ナモイルアミノ]-5-クロロ安 息香酸	R _f 0.24 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	184-185℃
144		5-Cl	2-[3-(4-フェニルブトキ シ)シンナモイルアミノ]-5- クロロ安息香酸	R _f 0.28 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	125-126℃
145		5-Cl-	2-[4-[4-(4-クロロフェ ニル)ブチル]シンナモイルア ミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.46 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	m/z 467, 449, 423 310, 297

表 N (続き)

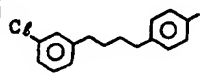
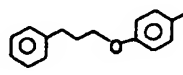
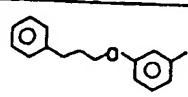
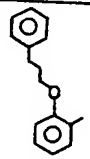
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
146		5-Cl	2-[4-(4-(3-クロロフェニル)ブチル)フェニル]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.47 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	m/z 467, 449, 423, 310, 299
147		5-Cl	2-[4-(3-フェニルプロピキ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.44 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	m/z 435, 417, 299 288, 265
148		5-Cl-	2-[3-(3-フェニルプロピキ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.45 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	m/z 417, 368, 299 265
149		5-Cl	2-[2-(3-フェニルプロピキ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.18 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9 : 1)	184-186℃

表 N (続き)

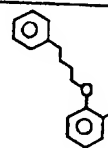
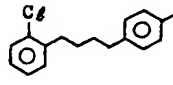
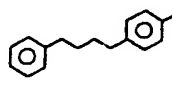
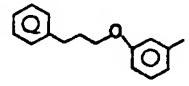
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
150		5-Cl-	2-[2-(4-フェニルブトキ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.10 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9 : 1)	148-150℃
151		5-Cl	2-[4-(4-(2-クロロフェニル)ブチル)フェニル]シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.48 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	208-209℃
152		5-OH-	2-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]シンナモイルアミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸	R _f 0.25 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	236-239℃
153		4-Cl-	2-[3-(3-フェニルプロピキ)シンナモイルアミノ]-4-クロロ安息香酸	R _f 0.56 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4 : 1)	180-181℃

表 N (続き)

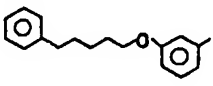
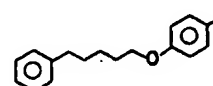
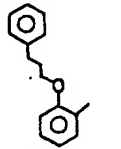
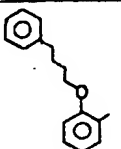
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
154		5-Cl-	2-[3-(5-フェニルペン タロキシ)シンナモイルアミノ] -5-クロロ安息香酸	R _f 0.18 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	123-124℃
155		5-Cl-	2-[4-(5-フェニルペン タロキシ)シンナモイルアミノ] -5-クロロ安息香酸	R _f 0.38 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	208-209℃
156		4-Cl-	2-[2-(3-フェニルプロ ポキシ)シンナモイルアミノ]-4 -クロロ安息香酸	R _f 0.10 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	168-175℃
157		4-Cl-	2-[2-(4-フェニルブ トキシ)シンナモイルアミノ]-4 -クロロ安息香酸	R _f 0.11 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	168-170℃

表 N (続き)

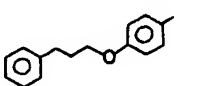
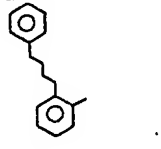
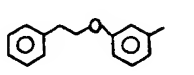
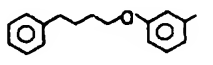
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
158		4-Cl-	2-[4-(3-フェニルプロ ポキシ)シンナモイルアミノ]-4 -クロロ安息香酸	R _f 0.38 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	198-199℃
159		4-Cl-	2-[2-(4-フェニルブ タル)シンナモイルアミノ]-4-クロ ロ安息香酸	R _f 0.19 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	210-213℃
160		5-Cl	2-[3-(2-フェニルエ トキシ)シンナモイルアミノ]-5 -クロロ安息香酸	R _f 0.18 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =9:1)	192-194℃
161		5-CH ₃ -	2-[3-(4-フェニルブ トキシ)シンナモイルアミノ]-5 -メチル安息香酸	R _f 0.50 (EtOAc:ヘキサ ン=1:1)	126-128℃

表 N (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
162		6-CH ₃ -	2-[3-(4-フェニルブトキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸	R _f 0.11 (EtOAc:ヘキサン =1:1)	139-140°C
163		5-CH ₃ -	2-[3-(4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸	R _f 0.10 (EtOAc:ヘキサン =1:1)	114-116°C
164		6-CH ₃ -	2-[3-(4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸	R _f 0.15 (EtOAc:ヘキサン =1:1)	140-142°C
165		5-CH ₃ -	2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸	R _f 0.36 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	m/z 415, 397, 371, 292, 278, 265, 147, 133, 119, 91

表 N (続き)

実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
166		6-CH ₃ -	2-[3-(3-フェニルプロポキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸	R _f 0.17 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	m/z 415, 398, 379, 368, 352, 306, 292, 279, 265, 250
167		6-CH ₃ -	2-[4-(4-シクロヘキシルブトキシ)シンナモイルアミノ]-6-メチル安息香酸	R _f 0.22 (EtOAc)	151-153°C
168		5-CH ₃ -	2-[4-(2-(2-チエニル)エトキシ)シンナモイルアミノ]-5-メチル安息香酸	R _f 0.43 (EtOAc)	180-182°C
169		5-Cl-	2-[4-(2-キノリルメトキシ)シンナモイルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.03 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =9:1)	m/z 458, 440, 414, 288

表 N (続き)

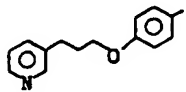
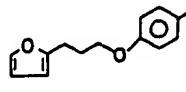
実施例 番号	R -	(R ⁴) _n -	名 称	TLC	mp または MS
100		5-Cl-	2-(4-(3-(3-ピリジル) プロポキシ)シンナモイルアミノ) -5-クロロ安息香酸	R _f 0.13 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 9:1)	m/Z 436, 418, 392, 298, 266
101		5-Cl-	2-(4-(3-(2-フリル) プロポキシ)シンナモイルアミノ) -5-クロロ安息香酸	R _f 0.46 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	210-213°C

表 V

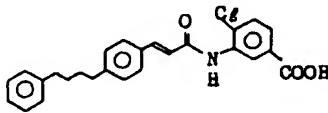
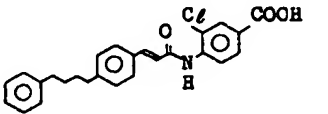
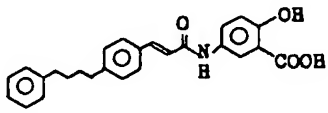
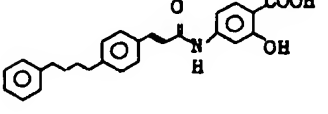
実施例 番号	構 造 式	名 称	TLC	mp
102		3-(4-(4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ)-4-クロロ安息 香酸	R _f 0.32 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	248-250°C
103		4-(4-(4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ)-3-クロロ 安息香酸	R _f 0.06 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 95:5)	202-205°C
104		3-(4-(4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ)-5-ヒドロ キシ安息香酸	R _f 0.17 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	256-258°C
105		4-(4-(4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ)-2-ヒドロ キシ安息香酸	R _f 0.23 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	m/Z 415, 396, 371, 352, 263

表 V (続き)

実施例 番号	構 造 式	名 称	TLC	MS
109		3-[4-(4-フェニルブチル) シンナモイルアミノ]-2-ヒドロ キシ安息香酸	R _f 0.16 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	m/Z 415, 371, 263, 223
107		2-[4-(4-フェニルブトキシ) -α-メチルシンナモイルアミノ]- 5-クロロ安息香酸	R _f 0.39 (CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH =4:1)	162-164°C

表 VI

実施例 番号	構 造 式	名 称	TLC	MS
108		2-[3-[4-(4-フェニルブチ ル)フェニル]プロピオニルアミノ] 安息香酸	R _f 0.59 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	m/Z 401, 383, 236, 137
109		2-[3-[4-(4-フェニルブチ ル)フェニル]プロピオニルアミノ] -5-クロロ安息香酸	R _f 0.47 (CHCl ₃ :CH ₃ OH =4:1)	m/Z 435, 417, 391, 373, 264, 236, 223

表 VI

実施例 番号	構 造 式	名 称	TLC	MS
180		2-[N-(4-(4-フェニルブ チル)シンナモイル)-N-メチル アミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.45 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	m/z 447, 431, 415, 402, 264
181		2-[N-(4-(4-フェニルブ チル)シンナモイル)-N-ベンジ ルアミノ]-5-クロロ安息香酸	R _f 0.65 (CHCl ₃ :CH ₃ OH = 4:1)	m/z 524, 461, 263, 186

製 剤 例

以下の各成分を常法により混合した後、打錠し
て一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠
を得た。

- 。 2-[3-[3-(4-ペンチル
フェノキシ)プロポキシ]ベンゾ
イルアミノ]-5-クロロ安息香
酸 … 5.0 g
- 。 糖維素グリコール酸カルシウム
(崩壊剤) … 0.2 g
- 。 ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) … 0.1 g
- 。 微結晶セルロース … 4.7 g

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人 弁理士 大 塚 邦 久

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/47
 C 07 C 233/81
 235/38
 235/56
 C 07 D 213/30
 215/14
 307/42
 333/16
 521/00

8519-4H
 8519-4H
 8519-4H
 8314-4C
 8413-4C
 7822-4C
 7822-4C